

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Oktober 2001 (11.10.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/74338 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: **A61K 9/70**,
31/496, A61P 1/08

56626 Andernach (DE). **HOFFMANN, Gerd** [DE/DE];
Flurstrasse 17, 56566 Neuwied (DE). **KINDEL, Heinz**
[DE/DE]; Fliederweg 5, 56581 Ehlscheid (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/03089**

(74) **Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389
Wesseling (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. März 2001 (17.03.2001)

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AU, BR, CA, CN, CZ,
HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(30) **Angaben zur Priorität:**
100 15 783.1 30. März 2000 (30.03.2000) **DE**

Veröffentlicht:

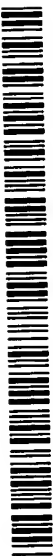
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG**
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): SELZER, Torsten**
[DE/DE]; Fürst-Johann-August-Strasse 1, 56564 Neuwied
(DE). **BOTZEM, Petra** [DE/DE]; St. Thomaser Hohl 24,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 01/74338 A1

(54) **Title:** TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR THE DELIVERY OF LERISETRON

(54) **Bezeichnung:** TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ZUR ABGABE VON LERISETRON

(57) **Abstract:** The invention relates to a pharmaceutical preparation containing lerisetron and provided in the form of a transdermal therapeutic system (TTS). The inventive preparation comprises a backing layer, an active substance reservoir and a detachable protective layer. Said active substance reservoir is adhesive, has at least one layer, contains lerisetron, is joined to said backing layer, and is based on silicon adhesive(s).

(57) **Zusammenfassung:** Eine Lerisetron enthaltende pharmazeutische Zubereitung in Form eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) umfasst eine Rückschicht, ein damit verbundenes, Lerisetron enthaltendes, mindestens einschichtiges haftklebendes Wirkstoffreservoir auf der Basis von Silikonhaftkleber(n), und eine ablösbare Schutzschicht.

WO 01/74338

PCT/EP01/03089

Transdermales therapeutisches System zur Abgabe von Lerisetron

5 Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen zur Verabreichung des Wirkstoffs Lerisetron an die Haut. Sie betrifft ferner die Verwendung solcher Zubereitungen zur transdermalen Applikation dieses Wirkstoffs an Patienten zur Prävention und Therapie von Übelkeit und Erbrechen.

Der Wirkstoff Lerisetron gehört zur Klasse der selektiven 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten. Er eignet sich allgemein zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen. Insbesondere kann
15 dieser Wirkstoff eingesetzt werden, um die durch Strahlen- oder Chemotherapie verursachte Übelkeit oder das Erbrechen zu unterdrücken oder zu verhindern.

Bei der oralen Verabreichung dieses Wirkstoffs können -
20 insbesondere während einer Chemo- oder Strahlentherapie - Probleme auftreten, wie z. B. gastrointestinale Intoleranz, niedrige enterale Absorption und schnelle "First-Pass"-Metabolisierung in der Leber. Vor allem der letztgenannte Effekt kann eine erhöhte Applikationsfrequenz erforderlich machen.

Eine Umgehung des Gastrointestinaltraktes und damit auch des "First-Pass"-Effekts läßt sich grundsätzlich durch eine transdermale Verabreichung des jeweiligen Wirkstoffes erreichen, beispielsweise durch Verwendung von transdermalen therapeutischen Systemen (TTS). Dabei handelt es sich um
30 Darreichungsformen, die auf die Haut appliziert werden und den enthaltenen Wirkstoff an die Haut abgeben. Allgemein können TTS den therapeutischen Wert einer Arzneistoffzubereitung erhöhen, indem sie eine konstante Abgabe des Arz-
35

WO 01/74338

PCT/EP01/03089

2

neistoffes über einen verlängerten Zeitraum in das Blutkompartiment gewährleisten.

Derartige TTS weisen typischerweise einen Aufbau aus einer
5 arzneistoffundurchlässigen Trägerschicht, einer arzneistoffhaltigen Reservoirschicht, gegebenenfalls einer Steuerungmembran, sowie einer Haftkleberschicht zur Befestigung auf der Haut auf, wobei letztere mit der arzneistoffhaltigen Reservoirschicht identisch sein kann. Die arzneistoffhaltige Schicht kann noch weitere Inhaltsstoffe enthalten,
10 z. B. Weichmacher, Klebrigmacher, Lösungsvermittler, Stabilisatoren, Füllstoffe, Trägerstoffe und Permeationsbeschleuniger. Die hierfür in Frage kommenden pharmazeutisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann grundsätzlich
15 bekannt.

Auch wenn TTS als Darreichungsformen grundsätzlich bekannt sind, stellt die Formulierung eines bestimmten Wirkstoffs, z. B. Lerisetron, als TTS eine gewisse Herausforderung dar,
20 und es können verschiedene Probleme auftreten. So muß ein TTS, um therapeutisch eingesetzt werden zu können, einen genügend hohen Wirkstoff-Flux durch die Haut ermöglichen. Es muß ferner eine gute Stabilität aufweisen und darf insbesondere während der Lagerung keinen Veränderungen unterliegen. Die Auswahl geeigneter Polymere für das Wirkstoffreservoir kann sich als schwierig erweisen, da diese Polymere kompatibel sein müssen zu dem jeweiligen Wirkstoff.
25 Außerdem muß das TTS kostengünstig hergestellt werden können.

30 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, eine transdermale Darreichungsform für den Wirkstoff Lerisetron bereitzustellen, welche einen genügend hohen Wirkstoff-Flux in vivo ermöglicht, und welche mittels gängiger Herstellungsverfahren kostengünstig produziert werden kann.
35

WO 01/74338

PCT/EP01/03089

3

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe gelöst durch eine Lerisetron enthaltende pharmazeutische Zubereitung in Form eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) gemäß Anspruch 1, welches ein Lerisetron enthaltendes, mindestens einschichtiges haftklebendes Wirkstoffreservoir auf der Basis von Silikonhaftkleber(n) aufweist. Diese Haftkleber, und gegebenenfalls weitere Polymere, bilden die Polymermatrix des Wirkstoffreservoirs. Als Silikonhaftkleber werden Haftkleber basierend auf einer Polydimethylsiloxanstruktur verstanden.

Das Wirkstoffreservoir ist mit einer wirkstoffundurchlässigen Schutzschicht verbunden. Ferner weist die erfindungsgemäße pharmazeutische Zubereitung in Form eines TTS eine ablösbare Schutzschicht auf, welche vor der Applikation des haftklebenden TTS auf die Haut von der Klebeschicht entfernt wird.

Es hat sich gezeigt, daß die oben erwähnte Formulierung auf der Basis von Silikonhaftkleber(n) besonders vorteilhaft ist, da Lerisetron einerseits eine hohe Permeabilität in der Silikonmatrix des Wirkstoffreservoirs, andererseits aber eine niedrige Affinität zu dieser Matrix besitzt. Zudem weisen Silikonhaftkleber eine hohe Kompatibilität zu dem Wirkstoff Lerisetron auf. Weiterhin ist von Vorteil, daß die Klebeeigenschaften auch bei Temperatur- und Feuchtigkeitsschwankungen konstant bleiben.

Erfindungsgemäß können Lerisetron enthaltende pharmazeutische Zubereitungen in Form von transdermalen therapeutischen Systemen gemäß Anspruch 2 auch ein mindestens einschichtiges haftklebendes Wirkstoffreservoir aufweisen, welches auf der Basis von Polymeren aufgebaut ist, die aus der Polyisobutylene, Polyterpene, Ethylenvinylacetat-

WO 01/74338

PCT/EP01/03089

4

Copolymere, Synthesekautschuke und Heißschmelzkleber umfassenden Gruppe ausgewählt sind.

5 Ferner kann das Lerisetron enthaltende Wirkstoffreservoir der erfindungsgemäßen TTS auch aus einer Mischung von mindestens zwei Polymeren aufgebaut sein, wobei diese Polymere aus der Gruppe ausgewählt werden können, welche Silikonhaftkleber, Polyisobutylene, Polyterpene, Ethylenvinylacetat-Copolymere, Synthesekautschuke und Heißschmelzkleber umfaßt.

10

Grundsätzlich ist das Wirkstoffreservoir aus einer mindestens einschichtigen Polymermatrix aufgebaut, welche den Wirkstoff Lerisetron und ggf. die weiter unten genannten zusätzlichen Inhaltsstoffe enthält.

15 Gemäß einer besonderen Ausführungsform ist vorgesehen, daß mindestens eine Polymermatrixschicht des Wirkstoffreservoirs Polymerbestandteile aus der Gruppe der substituierten Cellulosen, vorzugsweise aus der Gruppe der Methyl- oder Ethylcellulosen, enthält.

20

Grundsätzlich kann der Wirkstoff Lerisetron im Wirkstoffreservoir molekular-dispers oder in Lösung vorliegen; allerdings ist auch eine Formulierung möglich, bei welcher der Wirkstoff grob-dispers, kolloidal oder als Suspension vorliegt.

25

Vorzugsweise wird eine möglichst hohe Wirkstoffkonzentration in der bzw. den wirkstoffhaltigen Schichten des Wirkstoffreservoirs angestrebt, um eine hohe Freisetzungsrate (Wirkstoff-Flux) zu erzielen. Nach Möglichkeit sollte die Konzentration von Lerisetron die Sättigungslöslichkeit erreichen; die wirkstoffhaltigen Schichten können auch wirkstoffübersättigt sein, wobei die Sättigungslöslichkeit überschritten wird. Allerdings ist dabei zu beachten, daß bei zu hohen Wirkstoffkonzentrationen die physikalische

30

35 Stabilität des Wirkstoffs im Wirkstoffreservoir beeinträchtigt

WO 01/74338

PCT/EP01/03089

5

tigt werden kann. Bei den erfindungsgemäßen TTS werden deshalb Wirkstoffkonzentrationen im Bereich von 0,1 bis 30 Gew.-% angestrebt, wobei Wirkstoffkonzentrationen im Bereich zwischen 1 und 10 Gew.-% besonders bevorzugt werden; die Konzentrationsangaben beziehen sich auf die Gesamtmasse der wirkstoffhaltigen Schichten.

Wenn der Wirkstoff im Wirkstoffreservoir in gelöster Form vorliegen soll, ist es vorteilhaft, wenn die Formulierung der Polymermatrix des Wirkstoffreservoirs einen Lösungsvermittler enthält. Als Beispiele für solche Lösungsvermittler seien genannt: 1,2-Propandiol, Tetrahydrofurfurylalkohol, Transcutol, Butandiol, Glycerin, PEG 400, Diethyltoluamid, Monoisopropylidenglycerin, wobei 1,2-Propandiol als Lösungsvermittler besonders bevorzugt wird. Als vorteilhaft hat sich herausgestellt, wenn der Anteil des Lösungsvermittlers, bezogen auf das gesamte TTS, zwischen 1 und 50 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 5 und 35 Gew.-% beträgt.

Unter Umständen kann durch die Einarbeitung eines Lösungsvermittlers in die Polymermatrix ein Zwei-Phasen-System entstehen, und/oder der Wirkstoff Lerisetron kann als Dispersion vorliegen. Insbesondere in diesen Fällen ist es vorteilhaft, der wirkstoffhaltigen Polymermatrix einen Emulgator beizumischen.

Dabei wird der Emulgator üblicherweise vor der Bildung des Zwei-Phasen-Systems eingearbeitet. Der Emulgator wird entweder in die kohärente äußere Phase gegeben und die disperse Phase wird nach und nach eingearbeitet, oder der Emulgator wird in die disperse innere Phase eingearbeitet. Alternativ kann der Emulgator auch erst nach erfolgter Bildung des Zwei-Phasen-Systems eingearbeitet werden.

Als Emulgatoren kommen beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Lecithin, Cetylalkohol, Cetylstearylalkohol, Sorbitanfett-

WO 01/74338

PCT/EP01/03089

6

säureester, Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester, Polyoxyethylen-Fettsäureglyceride und Polyoxyethylenfettsäureester in Frage.

- 5 Um während der Applikation der erfindungsgemäßen Lerisetron enthaltenden TTS einen möglichst hohen Wirkstoff-Flux durch die Haut zu erreichen, hat es sich ferner als besonders günstig erwiesen, wenn das wirkstoffhaltige Reservoir zusätzlich mindestens einen Haut-Penetrationsverstärker ("Enhancer") enthält. Als Haut-Penetrationsverstärker eignen sich beispielsweise Stoffe, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die Polyoxyethylenfettsäureester, Polyoxyethylen-sorbitanfettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Fettsäuren, Fettalkohole, Ester von Fettsäuren mit Methanol, Ethanol 15 oder Isopropanol, und Ester von Fettalkoholen mit Essigsäure oder Milchsäure umfaßt. Beispiele für Penetrationsverstärker sind Decanol, Dodecanol, Ölsäure, Ölsäurediethanolamin, Myristinsäure, Sorbitanmonolaurat, Polyoxylaurylether (z. B. Brij®). Bevorzugt werden Polyoxyethylenfettalkohol- 20 ether, besonders bevorzugt Polyoxylaurylether (wie Brij®, z. B. Brij® 30) als Hautpenetrationsverstärker eingesetzt. Um den Wirkstoff-Flux zu optimieren, können erfindungsgemäß auch Kombinationen zweier oder mehrerer penetrationsverstärkender Substanzen eingesetzt werden.

25

- Die Polymer-Matrixschicht(en) des Wirkstoffreservoirs kann bzw. können auch Weichmacher enthalten, um die physikalischen Eigenschaften der Haftklebematrix zu beeinflussen. Als Weichmacher eignen sich vor allem Stoffe, die ausgewählt sind aus der Gruppe, welche Kohlenwasserstoffe, Alko- 30 hole, Carbonsäuren und ihre Derivate, Ether, Ester und Amine umfaßt. Die Konzentration des/der Weichmacher(s), bezogen auf das Wirkstoffreservoir, kann zwischen 0 bis 30 Gew.-% betragen, vorzugsweise beträgt sie 5 bis 20 Gew.-%.

WO 01/74338

PCT/EP01/03089

7

- Das Wirkstoffreservoir der erfindungsgemäßen Lerisetron enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen in Form von TTS ist in der einfachsten Ausführungsform eine einschichtige Polymermatrix. Allerdings sind nach der Erfindung auch weitere Ausführungsformen vorgesehen, welche sich dadurch auszeichnen, daß das TTS einen schichtförmigen Aufbau des Wirkstoffreservoirs mit mindestens zwei Polymer-Matrixschichten aufweist.
- Bei einem solchen mehrschichtigen Wirkstoffreservoir kann von der Möglichkeit Gebrauch gemacht werden, daß die einzelnen Polymer-Matrixschichten unterschiedliche Konzentrationen von Wirkstoff, Hautpenetrationsverstärker(n) oder Emulgator(en) aufweisen.
- Bei der Verwendung einer mehrschichtigen Polymer-Matrix ergeben sich auch zusätzliche Variationsmöglichkeiten hinsichtlich der Auswahl der Haftkleber-Polymere. Beispielsweise kann es von Vorteil sein, wenn mindestens zwei Polymer-Matrixschichten sich hinsichtlich der an ihrem Aufbau beteiligten Polymere unterscheiden, wobei vorzugsweise mindestens eine Polymer-Matrixschicht Polymerbestandteile aus der in Anspruch 2 genannten Gruppe von Polymeren enthält. Auch können die einzelnen Schichten unterschiedliche Silikonhaftkleber aufweisen.
- Falls eine Steuerung der Wirkstoff-Freisetzung erforderlich ist und nicht durch andere Mechanismen bewirkt wird, kann das Wirkstoff-Reservoir auf der Abgabeseite (hautnahe Seite) auch mit einer Steuermembran versehen werden, welche die Abgabe des Wirkstoffs an die Haut steuert. Für diesen Zweck geeignete Membran-Materialien sind dem Fachmann bekannt.

- Gemäß einer besonderen Ausführungsform kann der Wirkstoff Lerisetron in der erfindungsgemäßen Zubereitung in Form ei-

WO 01/74338

PCT/EP01/03089

8

nes TTS auch in einem beutelförmigen Wirkstoffreservoir vorliegen. Dieses beutelförmige Reservoir ist mit einer flüssigen, hochviskosen, halbfesten oder thixotropen wirkstoffhaltigen Matrix gefüllt, wobei es besonders vorteilhaft ist, wenn das halbfeste oder thixotrope Wirkstoffreservoir einen Gelbildner enthält. Dabei muß die der Haut abgewandte Beutelnrückseite wirkstoffundurchlässig, die der Haut zugewandte Seite wirkstoffdurchlässig sein. Optional kann auch eine wirkstoffdurchlässige Membran die Steuerung der Wirkstofffreisetzung kontrollieren.

Der Aufbau der erfindungsgemäßen TTS umfaßt neben dem oben besprochenen Wirkstoffreservoir eine wirkstoffundurchlässige Rückschicht sowie eine ebenfalls wirkstoffundurchlässige ablösbare Schutzfolie.

Als Material für die Rückschicht eignen sich eine Vielzahl von hautverträglichen Kunststofffolien, wie z. B. Folien aus Polyvinylchlorid, Ethylenvinylacetat, Vinylacetat, Polyethylen, Polypropylen oder Cellulosederivaten. Besonders geeignet als Material für die Rückschicht sind Polyester, die sich durch besondere Festigkeit auszeichnen. Ferner kann es im Einzelfall nützlich sein, die aus Folienmaterial bestehende Rückschicht mit einer zusätzlichen Auflage zu versehen, z. B. durch Bedampfung mit Metallen oder anderen diffusionssperrenden Zusatzstoffen wie Siliciumdioxid, Aluminiumoxid oder ähnlicher, dem Fachmann bekannter Stoffe.

Für die ablösbare Schutzschicht können grundsätzlich dieselben Materialien verwendet werden wie für die Rückschicht, vorausgesetzt, daß diese Schicht einer geeigneten Oberflächenbehandlung, z. B. Fluorosilikonisierung, unterzogen wird, so daß sie von der von ihr bedeckten Haftklebeschicht ablösbar ist und vor Applikation des TTS abgezogen werden kann. Außerdem können als ablösbare Schutzschichten auch andere Materialien verwendet werden, wie z. B. Polyte-

WO 01/74338

PCT/EP01/03089

9

trafluorethylen-behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid oder ähnliche.

Die erfindungsgemäßen Lerisetron enthaltenden TTS werden anhand eines Herstellungsbeispiels nachfolgend näher erläutert.

Beispiel

Die erfindungsgemäßen TTS können wie folgt hergestellt werden: Zunächst wird der Wirkstoff Lerisetron sowie ein geeigneter Enhancer (z. B. Brij® 30) in einem Lösungsvermittler (z. B. 1,2 Propandiol) gelöst, wobei die Konzentration von Lerisetron möglichst die Sättigungslöslichkeit erreichen sollte. Gegebenenfalls kann die Lösung auch übersättigt sein. Diese Lösung wird mit einer geeigneten Rührapparatur in den Silikonkleber, der ebenfalls in einem Lösungsmittel gelöst ist, gegeben und dispergiert, so daß eine möglichst homogene Flüssig-Flüssig-Dispersion entsteht. Diese Dispersion wird mit einer geeigneten Vorrichtung homogen auf eine Trägerfolie (z. B. Rückschicht) beschichtet. Anschließend wird durch eine kontrollierte Trocknung das Lösungsmittel des Silikonklebers sowie eventuelle Anteile des Lösungsvermittlers entfernt. Das so erhaltene Laminat wird anschließend mit einer weiteren Folie (z. B. Schutzfolie) zukaschliert. Zuletzt werden einzelne TTS einer bestimmten Fläche ausgestanzt und in ein adäquates Packmittel verpackt. Es hat sich gezeigt, daß mit einem derartigen TTS eine für therapeutische Zwecke ausreichende Abgaberate von Lerisetron an die Haut erreicht werden kann. Bei Messungen der Wirkstoffpermeation, die bei 37 °C an humaner Epidermis vorgenommen wurden, ergaben sich Wirkstoff-Permeationen von 100-600 µg/cm²d. Dieser Wirkstoffflux ist für therapeutische Anwendungen ausreichend.

35

WO 01/74338

PCT/EP01/03089

10

Das Beispiel zeigt, daß die erfindungsgemäßen Lerisetron enthaltenden TTS mit Herstellungsverfahren hergestellt werden können, die eine einfache und kostengünstige Produktion ermöglichen.

5

Die erfindungsgemäßen Lerisetron enthaltenden Zubereitungen in Form von TTS können vorteilhaft dazu verwendet werden, um diesen Wirkstoff auf transdermale Weise an Patienten zu verabreichen, zum Zwecke der Prävention und Therapie von
10 Übelkeit und Erbrechen, beispielsweise bei Übelkeit und Erbrechen, die bzw. das infolge einer Chemo- oder Strahlentherapie des betreffenden Patienten induziert wird.

15

Die erfindungsgemäß vorgeschlagene transdermale Verabreichung ist gerade in den vorstehend genannten Situationen besonders vorteilhaft, da sie eine systemische Verabreichung des Wirkstoffs Lerisetron unter Umgehung des Magen-Darm-Traktes ermöglicht. Insbesondere bei an Übelkeit und Erbrechen leidenden Patienten ist eine zuverlässige, sichere und wirksame Verabreichung von Arzneistoffen auf oralem
20 Wege fast nicht möglich. Ferner ist die erfindungsgemäß vorgeschlagene transdermale Verabreichung des Wirkstoffs Lerisetron auch patientenfreundlicher als eine entsprechende orale Verabreichung, da auf diese Weise eine unnötige
25 zusätzliche Belastung des ohnehin geschädigten oder gereizten Magen-Darm-Traktes vermieden werden kann.

30

Ein an Übelkeit oder Erbrechen, z. B. infolge einer Strahlen- oder Chemotherapie leidender Patient, kann zur Linderung oder Ausschaltung dieser Symptome mit dem Wirkstoff Lerisetron behandelt werden, indem man auf die Haut des betreffenden Patienten ein erfindungsgemäßes Lerisetron enthaltendes TTS aufklebt und diesen Vorgang nötigenfalls in gewissen Zeitabständen wiederholt. Auf diese Weise kann ein

WO 01/74338

PCT/EP01/03089

11

systemischer Wirkstoffspiegel aufgebaut werden, der therapeutisch wirksam ist.

Die erfindungsgemäßen Lerisetron enthaltenden TTS eignen sich auch insbesondere zur Prävention von Übelkeit bzw. Erbrechen bei einer bevorstehenden Chemo- oder Strahlentherapie. In diesem Fall werden die Lerisetron enthaltenden TTS vorzugsweise schon vor Beginn der Chemo- oder Strahlentherapie auf die Haut des jeweiligen Patienten appliziert.

10

Erfindungsgemäß kann der Wirkstoff Lerisetron folglich verwendet werden, um eine Arzneizubereitung in Form eines TTS zur transdermalen Verabreichung des Wirkstoffs Lerisetron an den Menschen herzustellen, wobei diese Zubereitung zur Prävention und Therapie von Übelkeit oder Erbrechen, vorzugsweise zur Prävention und Therapie von durch Chemotherapie oder Strahlentherapie induzierter Übelkeit oder induziertem Erbrechen geeignet ist.

20

Ansprüche

1. Lerisetron enthaltende pharmazeutische Zubereitung in
5 Form eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS),
welches eine Rückschicht, ein damit verbundenes, Lerisetron
enthaltendes, mindestens einschichtiges haftklebendes Wirk-
stoffreservoir auf der Basis von Silikonhaftkleber(n), und
eine ablösbare Schutzschicht umfaßt.
- 10 2. Lerisetron enthaltende pharmazeutische Zubereitung in
Form eines transdermalen therapeutischen Systems, welches
eine Rückschicht, ein damit verbundenes, Lerisetron enthal-
tendes, mindestens einschichtiges haftklebendes Wirkstoff-
15 reservoir auf der Basis von Polymeren aus der Polyisobuty-
lene, Polyterpene, Ethylenvinylacetat-Copolymere, Synthese-
kautschuke und Heißschmelzkleber umfassenden Gruppe, und
eine ablösbare Schutzschicht umfaßt.
- 20 3. Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekenn-
zeichnet, daß das Wirkstoffreservoir eine Kombination von
mindestens zwei Haftklebern enthält, ausgewählt aus der
Gruppe der in Anspruch 1 und Anspruch 2 genannten Haftkle-
ber.
- 25 4. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Matrixschicht
des Wirkstoffreservoirs Polymerbestandteile aus der Gruppe
der substituierten Cellulosen, vorzugsweise aus der Gruppe
30 der Methyl- oder Ethylcellulosen, enthält.

WO 01/74338

PCT/EP01/03089

13

5. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffkonzentration, bezogen auf die Gesamtmasse der wirkstoffhaltigen Schicht(en), im Bereich von 0,1 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise im Bereich zwischen 1 und 10 Gew.-% liegt, wobei besonders bevorzugt ist, wenn die Wirkstoffkonzentration die Sättigungslöslichkeit erreicht, oder diese überschreitet.
6. Zubereitung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Lerisetron molekular-dispers im Wirkstoffreservoir vorliegt.
7. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Lerisetron grob-dispers, kolloidal oder als Suspension im Wirkstoffreservoir vorliegt..
8. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir als weiteren Bestandteil mindestens einen Lösungsmittler aus der Gruppe der mehrwertigen Alkohole, vorzugsweise 1,2-Propandiol, enthält.
9. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir als weiteren Bestandteil mindestens einen Hautpenetrationsverstärker, bevorzugt aus der Gruppe der Polyoxyethylenfettalkoholether, besonders bevorzugt Polyoxylauryl-ether, enthält.

30

WO 01/74338

PCT/EP01/03089

14

10. Zubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der/die Hautpenetrationsverstärker ausgewählt ist/sind aus der Gruppe, die Polyoxyethylenfettsäureester, Polyoxyethylensorbitanfettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Fettsäuren, Fettalkohole, Ester von Fettsäuren mit Methanol, Ethanol oder Isopropanol, und Ester von Fettalkoholen mit Essigsäure oder Milchsäure umfaßt.
11. Zubereitung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir mindestens zwei Hautpenetrationsverstärker in Kombination enthält.
12. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir als weiteren Bestandteil mindestens einen Emulgator enthält, vorzugsweise aus der Natriumdodecylsulfat, Lecithin, Cetylalkohol, Cetylstearylalkohol, Sorbitanfettsäureester, Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester, Polyoxyethylen-Fettsäureglyceride und Polyoxyethylenfettsäureester umfassenden Gruppe.
13. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir als weiteren Bestandteil mindestens einen Weichmacher enthält, wobei die Konzentration des/der Weichmacher(s), bezogen auf das Wirkstoffreservoir, 0 bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 20 Gew.-% beträgt, und wobei der/die Weichmacher vorzugsweise ausgewählt ist/sind aus der Gruppe, welche Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Carbonsäuren und ihre Derivate, Ether, Ester und Amine umfaßt.

WO 01/74338

PCT/EP01/03089

15

14. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das transdermale therapeutische System einen schichtförmigen Aufbau des Wirkstoffreservoirs mit mindestens zwei Polymer-Matrix-

5 schichten aufweist.

15. Zubereitung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens zwei Polymer-Matrixschichten unterschiedliche Konzentrationen von Wirkstoff, Hautpenetrationsverstärker(n) oder Emulgator(en) aufweisen.

10

16. Zubereitung nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens zwei Polymer-Matrixschichten sich hinsichtlich der an ihrem Aufbau beteiligten Polymere unterscheiden, wobei vorzugsweise mindestens eine Polymer-Matrixschicht Polymerbestandteile aus der in Anspruch 2 genannten Gruppe von Polymeren enthält.

15

17. Zubereitung nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffreservoir des TTS beutelförmig ist und mit einer flüssigen, hochviskosen, halbfesten oder thixotropen wirkstoffhaltigen Matrix gefüllt ist, wobei das halbfeste oder thixotrope Wirkstoffreservoir vorzugsweise einen Gelbildner enthält.

20

25

18. Verwendung einer Zubereitung nach den Ansprüchen 1 bis 17 zur transdermalen Verabreichung des Wirkstoffs Lerisetron zur Prävention und Therapie von Übelkeit oder Erbrechen beim Menschen.

30

19. Verwendung einer Zubereitung nach Anspruch 18 zur Prävention und Therapie von durch Chemotherapie oder Strahlentherapie induzierter Übelkeit oder induziertem Erbrechen beim Menschen.

35

WO 01/74338

PCT/EP01/03089

16

20. Verwendung des Wirkstoffs Lerisetron zur Herstellung einer Arzneizubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur transdermalen Verabreichung des Wirkstoffs Lerisetron an den Menschen zur Prävention und Therapie von Übelkeit oder Erbrechen, vorzugsweise zur Prävention und Therapie von durch Chemotherapie oder Strahlentherapie induzierter Übelkeit oder induziertem Erbrechen.

21. Methode zur Verabreichung des Wirkstoffs Lerisetron an einen Patienten, der an Übelkeit oder Erbrechen, insbesondere an durch Chemotherapie oder Strahlentherapie induzierter Übelkeit oder induziertem Erbrechen leidet, wobei der genannte Wirkstoff unter Verwendung einer Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 17 an die Haut des Patienten verabreicht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/03089A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/70 A61K31/496 A61P1/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 00 27371 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES CO) 18 May 2000 (2000-05-18) page 2, line 2 -page 3, line 16 page 6, line 28 -page 7, line 19	1-21
A	US 5 256 665 A (ORJALES-VENERO AURELIO ET AL) 26 October 1993 (1993-10-26) column 2, line 45 - line 61; example 1 claim 4	1-21
A	WO 99 17755 A (GLAXO GROUP LTD ;MANGEL ALLEN WAYNE (US); NORTHCUTT ALLISON RUTH) 15 April 1999 (1999-04-15) claims 1-10	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 2001

Date of mailing of the international search report

26/09/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/03089

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0027371	A	18-05-2000	US 6136807 A AU 1224300 A WO 0027371 A1	24-10-2000 29-05-2000 18-05-2000
US 5256665	A	26-10-1993	ES 2038532 B1 AT 183741 T AU 666477 B2 AU 1597092 A CA 2068292 A1 DE 69229845 D1 DE 69229845 T2 DK 512939 T3 EP 0512939 A1 GR 3031930 T3 JP 7002795 A KR 227458 B1 MX 9202178 A1 PT 97882 A ,B ZA 9203319 A	16-02-1994 15-09-1999 15-02-1996 12-11-1992 11-11-1992 30-09-1999 27-04-2000 13-03-2000 11-11-1992 31-03-2000 06-01-1995 01-11-1999 01-11-1992 30-04-1993 07-02-1994
WO 9917755	A	15-04-1999	AU 9629398 A BR 9812886 A CN 1281357 T EE 200000214 A WO 9917755 A2 EP 1021174 A2 HR 20000198 A1 NO 20001776 A PL 340337 A1 TR 200000913 T2 US 6284770 B1	27-04-1999 08-08-2000 24-01-2001 15-06-2001 15-04-1999 26-07-2000 30-04-2001 06-06-2000 29-01-2001 22-01-2001 04-09-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ernationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03089

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 A61K9/70 A61K31/496 A61P1/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	WO 00 27371 A (3M INNOVATIVE PROPERTIES CO) 18. Mai 2000 (2000-05-18) Seite 2, Zeile 2 - Seite 3, Zeile 16 Seite 6, Zeile 28 - Seite 7, Zeile 19	1-21
A	US 5 256 665 A (ORJALES-VENERO AURELIO ET AL) 26. Oktober 1993 (1993-10-26) Spalte 2, Zeile 45 - Zeile 61; Beispiel 1 Anspruch 4	1-21
A	WO 99 17755 A (GLAXO GROUP LTD ; MANGEL ALLEN WAYNE (US); NORTHCUTT ALLISON RUTH) 15. April 1999 (1999-04-15) Ansprüche 1-10	1-21

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. September 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/09/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Muller, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03089

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0027371	A	18-05-2000	US 6136807 A	24-10-2000
			AU 1224300 A	29-05-2000
			WO 0027371 A1	18-05-2000
US 5256665	A	26-10-1993	ES 2038532 B1	16-02-1994
			AT 183741 T	15-09-1999
			AU 666477 B2	15-02-1996
			AU 1597092 A	12-11-1992
			CA 2068292 A1	11-11-1992
			DE 69229845 D1	30-09-1999
			DE 69229845 T2	27-04-2000
			DK 512939 T3	13-03-2000
			EP 0512939 A1	11-11-1992
			GR 3031930 T3	31-03-2000
			JP 7002795 A	06-01-1995
			KR 227458 B1	01-11-1999
			MX 9202178 A1	01-11-1992
			PT 97882 A ,B	30-04-1993
			ZA 9203319 A	07-02-1994
WO 9917755	A	15-04-1999	AU 9629398 A	27-04-1999
			BR 9812886 A	08-08-2000
			CN 1281357 T	24-01-2001
			EE 200000214 A	15-06-2001
			WO 9917755 A2	15-04-1999
			EP 1021174 A2	26-07-2000
			HR 20000198 A1	30-04-2001
			NO 20001776 A	06-06-2000
			PL 340337 A1	29-01-2001
			TR 200000913 T2	22-01-2001
			US 6284770 B1	04-09-2001

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.